

Гастропротективная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию

О.Д. Остроумова^{✉1,2}, А.И. Кочетков¹, С.В. Батюкина¹, С.В. Черемушкин³⁻⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница „РЖД-Медицина“, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵Центральная дирекция здравоохранения – филиала ОАО «РЖД», Москва, Россия

Аннотация

Профилактика тромбоэмболических осложнений является главной целью у пациентов с фибрилляцией предсердий. Для этого используют антикоагулянтную терапию, и здесь предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам. Однако данная терапия сопряжена с риском кровотечений, среди которых желудочно-кишечные кровотечения (ЖКТ) занимают лидирующее место. В настоящее время для профилактики ЖКТ из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) широко применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые, однако, при долгосрочном применении могут ассоциироваться с рядом нежелательных лекарственных реакций, включая повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Согласно имеющимся данным длительный прием ИПП может влиять на эффекты антиагрегационных препаратов, нарушать функцию эндотелия сосудов, индуцировать гипомagneмию, дефицит железа, витаминов D и K. Одновременно с этим терапия ИПП не защищает от риска кровотечений из нижних отделов ЖКТ. Таким образом, в качестве эффективной гастро- и энтеропротекции необходимо назначать препараты, обеспечивающие защиту ЖКТ на всем его протяжении. Таким препаратом является ребамипид, оказывающий комплексное протективное действие на ЖКТ, защищая слизистую оболочку на всех ее уровнях организации (пре-, постэпителиальном и непосредственно эпителиальном) и обеспечивая восстановление плотных контактов в эпителии пищеварительной трубки на всем ее протяжении. Следует отметить, что в актуальных согласительных документах ведущих экспертов по проблеме снижения риска ЖКК на фоне терапии прямыми оральными антикоагулянтами именно ребамипид рекомендуется к применению на всем ее протяжении.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, антагонисты витамина K, гастропротективная терапия, желудочно-кишечные кровотечения, ингибиторы протонной помпы, ребамипид

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Батюкина С.В., Черемушкин С.В. Гастропротективная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):368–374. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202294

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Gastroprotective therapy in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy: A review

Olga D. Ostroumova^{✉1,2}, Aleksey I. Kochetkov¹, Svetlana V. Batyukina¹, Sergey V. Cheremushkin³⁻⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital of the Medicine of the Russian Railways, Moscow, Russia;

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁵Central Directorate of Healthcare – branch of Russian Railways, Moscow, Russia

Abstract

Prevention of thromboembolic complications is the main goal in patients with atrial fibrillation. Anticoagulant therapy is used as prophylaxis, and direct oral anticoagulants are preferred. However, this therapy is associated with a risk of bleeding, among which gastrointestinal bleeding takes a leading place. Proton pump inhibitors are now widely used as prophylaxis for upper gastrointestinal bleedings, but when used long-term, may be associated with a number of adverse drug reactions, including an increased risk of adverse cardiovascular events. Long-term use of these drugs may suppress the action of antiplatelet drugs, disrupt the function of the vascular endothelium, and at the same time cause hypomagnesemia, iron deficiency, vitamin D and K deficiency. At the same time, monotherapy with proton pump inhibitors does not protect against the risk of bleeding from the lower gastrointestinal tract. Thus, as an effective gastro- and enteroprotection, it is necessary to prescribe drugs that protect the gastrointestinal tract throughout its entire length. Such a drug is rebamipide, which has a complex protective effect on the gastrointestinal tract, protecting the mucous membrane at all its levels (pre-, post-epithelial and directly epithelial level), and ensures the restoration of tight contacts in the epithelium of the intestinal tube throughout its entire length. It should be noted that the current consensus documents of the leading experts on the problem of decreasing the risk of gastrointestinal bleedings during direct oral anticoagulant treatment recommend the use of rebamipide for the entire duration of therapy.

Keywords: atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists, gastroprotective therapy, gastrointestinal bleeding, proton-pump inhibitors, rebamipide

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Batyukina SV, Cheremushkin SV. Gastroprotective therapy in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):368–374. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202294

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

✉ **Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца во всем мире, которое увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых (ССС) и цереброваскулярных событий, таких как инсульт, системная тромбоэмболия и сердечная недостаточность, а также способствует ухудшению прогноза и качества жизни пациентов [1, 2]. По данным Global Burden of Disease Study, в 2017 г. во всем мире число пациентов с ФП составляло 37,5 млн, включая 3,05 млн новых случаев, зарегистрированных в течение года, при этом распространенность данного нарушения ритма сердца почти удвоилась в период с 1990 по 2017 г. и ожидается, что показатели будут продолжать расти ввиду общего «постарения» населения [2].

На сегодняшний день для профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии (АКТ), и предпочтение отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), представленным дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном [3]. Механизм их действия основан на прямом ингибировании активированных факторов свертывания крови: дабигатран ингибирует тромбин (фактор IIa), а ривароксабан, апиксабан и эдоксабан угнетают фактор Ха [4]. ПОАК находят все более широкое применение в силу улучшенного соотношения эффективность/безопасность, предсказуемого антикоагулянтного эффекта с отсутствием необходимости рутинного мониторинга показателей коагуляции, режимов с фиксированными дозами и меньшего количества пищевых и лекарственных взаимодействий по сравнению с антагонистами витамина К [5].

Однако антикоагулянты увеличивают риск любых кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, и на сегодняшний день желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) остаются серьезным и трудным для профилактики осложнением при приеме данных препаратов [6].

Риски ЖКК, ассоциированные с АКТ и АТТ

Среди пациентов, включенных в рандомизированные исследования ОАК, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является наиболее частым местом кровотечений, составляющим почти 1/2 всех крупных кровотечений в трактовке Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Это подтверждается данными рутинной клинической практики, согласно которым 33–47% эпизодов больших кровотечений, ассоциированных с приемом ОАК, имеет желудочно-кишечную локализацию [7, 8]. Наконец, ЖКТ является третьим наиболее частым местом клинически значимых небольших кровотечений, ассоциированных с приемом ПОАК, после гематурии и носовых кровотечений [9]. Общая частота больших ЖКК на фоне терапии ПОАК в рандомизированных исследованиях среди пациентов, получавших лечение по поводу венозной тромбоэмболии, колеблется от 0,5 до 1,6 случая на 100 пациенто-лет и от 0,8 до 1,9 случая на 100 пациенто-лет у больных, принимавших данные препараты по поводу ФП [10].

А в случае пациентов, находившихся на терапии ОАК по причине тромбозов, связанных с онкологической патологией, частота случаев больших ЖКК составляет 3,5–8,4 на 100 пациенто-лет [10]. Кроме того, на риск больших ЖКК, ассоциированных с терапией ОАК, влияет продолжительность лечения: в Канадском популяционном когортном исследовании продемонстрировано 4-кратное увеличение частоты кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ в течение первых 30 дней после инициации терапии [11].

В дополнение к этому антикоагулянты могут способствовать кровотечению или усиливать его из ранее существовавшего очага поражения ЖКТ. Хотя патофизиология остается до конца не ясной [12], на сегодняшний день известно несколько механизмов, с помощью которых ПОАК могут вызывать ЖКК [13]. Антикоагулянты не всасываются полностью, поэтому неабсорбированное лекарство может оказывать прямое местное воздействие на ткани ЖКТ, вызывая кровотечение, нарушая целостность слизистой оболочки и/или препятствуя ее заживлению [14, 15]. Например, пролекарство дабигатрана имеет только 6% пероральной биодоступности, а неабсорбированное пролекарство может активироваться внутри просвета ЖКТ при пассаже через него. Ингибиторы фактора Ха имеют более высокую (50–80%) пероральную биодоступность, чем дабигатран [16], и, как сообщается, обладают различающимися между собой профилями безопасности в отношении ЖКК. В отличие от обычной картины, наблюдаемой у пациентов на фоне терапии варфарином, ацетилсалициловой кислотой (АСК) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), где преобладают кровотечения из верхних отделов ЖКТ [17], при терапии ПОАК может увеличиваться частота кишечных кровотечений. Так, в исследовании RE-LY у пациентов, принимающих дабигатран, преобладали кровотечения из нижних отделов, составляя до 53% от всех ЖКК [17, 18]. Предположительно это связано с неполным всасыванием активных ПОАК в верхних отделах ЖКТ, что приводит к увеличению доступности дабигатрана в его нижних отделах, а это в свою очередь оказывает местное воздействие на слизистую оболочку, приводящее к кровотечению, особенно при наличии исходно существовавших изменений, например ангиодисплазий и/или эрозий [19].

Риск ЖКК при приеме ПОАК зависит как от дозы и типа используемого ПОАК, так и от характеристик пациента: этнической принадлежности, пожилого возраста (более 75 лет) и сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек и цирроз печени (ЦП), а также сопутствующего применения других препаратов, в частности НПВП, АСК и клопидогрела [20, 21]. У пациентов, получавших ПОАК, с повышенным риском ЖКК ассоциируется также острый коронарный синдром (отношение шансов – ОШ 5,21), особенно у тех, кто одновременно принимал антитромбоцитарные препараты [6].

Фактором риска ЖКК, связанных с приемом ПОАК, служит почечная недостаточность [22]. По сравнению с общей популяцией пациенты с хронической болезнью почек, по-

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN-код: 9212-6010

Батюкина Светлана Владимировна – аспирант 3-го года каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1316-7654

Черемушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапевтической помощи ЧУЗ «ЦКБ „РЖД-Медицина“, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», гл. терапевт Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД». E-mail: svch555362@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0982-2006; SPIN-код: 5861-9287

Aleksey I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742; SPIN code: 9212-6010

Svetlana V. Batyukina – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1316-7654

Sergey V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital of the Medicine of the Russian Railways, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Central Directorate of Healthcare – branch of Russian Railways. E-mail: svch555362@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0982-2006; SPIN code: 5861-9287

лучающие ПОАК, имеют повышенный риск тромбозов и кровотечений ввиду измененной фармакокинетики, сниженного клиренса и измененного объема распределения из-за сниженной функции почек и ограниченного связывания с белками [23]. Пациенты с ЦП также имеют повышенный риск кровотечения по сравнению с общей популяцией [24]. При тяжести цирроза класса С согласно шкале Чайлда–Пью ПОАК не рекомендуются. У пациентов с ЦП класса В по шкале Чайлда–Пью не рекомендуется ривароксабан, а дабигатран, апиксабан и эдоксабан следует применять с осторожностью [24].

Еще одну категорию лиц с высоким риском ЖКК составляют пожилые пациенты, поскольку у них, как правило, имеется большое количество сопутствующих заболеваний, может присутствовать синдром старческой астении и нередко имеет место одновременное назначение множества лекарственных препаратов, увеличивающее риск межлекарственных взаимодействий [25]. В исследовании, где проводился сравнительный анализ риска ЖКК при применении дабигатрана, ривароксабана или апиксабана у пациентов с ФП, показано, что частота геморрагических событий со стороны ЖКТ для всех ПОАК значимо возрастала у лиц в возрасте 75 лет и старше [26]. При этом апиксабан имел более низкий риск ЖКК у пожилых (75 лет и старше) пациентов по сравнению с ривароксабаном (отношение рисков – ОР 0,39, 95% доверительный интервал – ДИ 0,25–0,61) и дабигатраном (ОР 0,45, 95% ДИ 0,29–0,71) [26].

Особого внимания заслуживают пациенты, получающие комбинированную антитромботическую терапию (АТТ), в частности принимающие в сочетании с ПОАК антиагреганты, прежде всего АСК, а также использующие НПВП. Одновременное применение ПОАК и АСК увеличивает риск больших кровотечений по сравнению с монотерапией ПОАК (26,0 кровотечений против 31,6 кровотечений на 100 пациенто-лет; $p=0,01$) [27]. Подобным образом одновременное назначение НПВП с ОАК приводит к повышенному риску ЖКК (ОР 3,01, 95% ДИ 1,63–5,55) и больших кровотечений (ОР 2,77, 95% ДИ 1,84–4,19) [28]. ОАК могут назначаться пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии при наличии у них ФП, или трепетания предсердий, и/или тромбозов легочной артерии. В такой ситуации идет речь уже о тройной АТТ [29, 30], и вероятность любых кровотечений может увеличиваться более чем в 2 раза [31]. В исследовании APPRAISE-2 (APixaban for PRevention of Acute ISchemic Events 2) [32] добавление апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки к антиагрегантной терапии после острого коронарного синдрома у пациентов высокого риска приводило к статистически значимому увеличению вероятности больших кровотечений (ОР 2,59, 95% ДИ 1,50–4,46; $p=0,001$), статистически значимо не снижая риск ишемических событий.

Исходя из этого, на сегодняшний день представляется очень важным вопрос о выборе эффективной гастропротективной терапии (ГТ) у пациентов, принимающих антикоагулянты, в особенности среди пациентов с наличием ЖКК в анамнезе или факторами риска развития ЖКК.

Подходы к защите ЖКТ на фоне терапии ОАК: современное состояние вопроса в Российской Федерации

В 2021 г. опубликован Российский междисциплинарный консенсус экспертов по снижению риска ЖКК у пациентов, получающих ПОАК, разработанный Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ), Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР), Национальным обществом профилактической кардиологии [33]. В документе подчеркивается исключительная актуальность проблемы ЖКК в связи с широким применением ОАК в современной клинической практике, что в свою очередь диктует необходимость поиска эффективных стратегий защиты ЖКТ для

минимизации риска геморрагических осложнений и улучшения прогноза пациентов. В консенсусе представлены наиболее современные данные по рискам ЖКК у различных категорий пациентов с учетом результатов рандомизированных клинических исследований и сведений, полученных в реальной клинической практике, обсуждаются факторы риска подобных осложнений и актуальные шкалы для оценки последнего. Документ носит исключительную практическую направленность, поскольку в нем изложен алгоритм оценки риска ЖКК и подходы к назначению ГТ у пациентов с факторами риска ЖКК, принимающих ОАК, а также обсуждаются возможные взаимодействия данных препаратов с прочими лекарственными средствами, биологически активными добавками, пищевыми продуктами. Согласно позиции экспертов при наличии у пациентов хотя бы одного фактора риска ЖКК оптимальной стратегией является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с ребамипидом (препарат Ребагит, «Промед Прага ЦС», Чехия) как минимум в течение 3 мес [33]. Далее ИПП могут с течением времени переводиться в режим поддерживающей дозы и далее по требованию. При этом подчеркивается необходимость назначения ребамипида на всем протяжении приема ОАК-терапии [33]. Также эксперты отмечают, что с точки зрения минимизации риска кровотечений приоритетным назначением среди ПОАК является апиксабан [33].

Необходимость совершенствования стратегий защиты ЖКТ пациентов кардиологического профиля в условиях АТТ явилась предпосылкой для проведения в РФ в 2021–2022 гг. фармакоэпидемиологического многоцентрового кросс-секционного клинического исследования [34], где оценивались частота и структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих ПОАК, а также анализировались сопутствующие заболевания органов пищеварения и гепатобилиарной системы. В работу вошли 662 пациента, находившихся на терапии ПОАК и проходивших стационарное и амбулаторное лечение в различных научных центрах и лечебно-профилактических учреждениях России (26 научных центров в 15 городах – из них 13 амбулаторных центров и 13 стационаров) за период с июня 2021 по март 2022 г. В ходе анализа обнаружено, что больше 1/2 (61,6%) пациентов страдали той или иной патологией ЖКТ, среди которых лидировали заболевания желудка (54,8% пациентов), а 2 и 3-е место занимали заболевания пищевода (33,8%) и кишечника (32,2%). Среди заболеваний желудка преобладали хронический гастрит неуточненной этиологии (26,7%), атрофический гастрит (16,8%) и язвенная болезнь желудка (12,9%), среди болезней пищевода – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (41,9%) и эзофагит (41,9%). Также 1,2% участников исследования имели ЖКК в анамнезе, а 38,4% – высокий риск развития ЖКК [34]. При этом из всех обследуемых ГТ назначена 57,1% пациентов, монотерапией каким-либо одним гастропротектором получали 337 пациентов (89,2% пациентов, которым назначена ГТ), комбинированную терапию, включавшую 2 и более гастропротектора в различных комбинациях, получал 41 пациент (10,8% пациентов, которым назначена ГТ). Подавляющему большинству назначались ИПП – 80,2%, на 2-м месте по частоте встречаемости был ребамипид – 27,8%. Среди пациентов с высоким риском кровотечений из ЖКТ только 47,6% больных получали ГТ, у них наиболее часто назначались ИПП (85,9%), из них омепразол встречался чаще всего (69,2%), на 2-м месте находился ребамипид (25,6%). Среди пациентов с ЖКК в анамнезе ГТ также назначена не у всех – 37,5% не получали гастропротекторы.

Длительная терапия ИПП и ассоциированные риски

Из представленных сведений видно, что одним из наиболее распространенных подходов в ГТ является назначение ИПП, которые рекомендуются для лечения и профилактики

ки кровотечений из верхних отделов ЖКТ [35, 36]. Роль терапии ИПП для первичной гастропротекции у пациентов, принимающих антикоагулянты, изучалась лишь в единичных исследованиях. Так, в опубликованном в 2018 г. ретроспективном когортном исследовании среди 1 643 123 пациентов, находящихся на терапии ОАК (апиксабан, дабигагран, ривароксабан, варфарин), изучали частоту госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ [37]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что для каждого антикоагулянта частота госпитализаций по поводу кровотечения из верхних отделов ЖКТ была ниже среди пациентов, получавших сопутствующую терапию ИПП (коэффициент заболеваемости 0,66; 95% ДИ 0,62–0,69) [37].

Однако преимущества терапии ИПП в предотвращении ЖКК следует рассматривать с учетом возможных нежелательных лекарственных реакций, риск которых существенно возрастает при длительном применении данных препаратов [38]. Лечение ИПП имеет оптимальное соотношение эффективность/безопасность при непродолжительном применении [39], однако необходимость использования данных препаратов на протяжении всего периода АТТ приводит к долгосрочному (а иногда пожизненному) их назначению, что в свою очередь может потенциально вести к риску долгосрочных побочных эффектов, в том числе потенциально усугубляющих сердечно-сосудистые риски [38].

В целом, по имеющимся данным, долгосрочная терапия ИПП ассоциирована с пневмонией [40], переломами костей [41], кишечными инфекциями [42], хроническими заболеваниями почек [43], деменцией [44], раком желудка [45] и даже смертностью от всех причин [46]. Список проблем увеличивается с каждым годом, и в последних исследованиях сообщается, что ИПП связаны с повышенным риском мочекаменной болезни [47] и риском COVID-19 [48].

Более того, в 2022 г. вышел в свет обзор исследований [49], посвященный ассоциированным с ИПП рискам у пациентов с ИБС, что диктует необходимость осторожного назначения данной группы препаратов у пациентов кардиологического профиля [49]. Так, в работе М. Charlot и соавт. [50] среди 49 452 пациентов с впервые перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), получавших АСК, лечение ИПП связано с повышенным риском неблагоприятных ССС – сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (ОР 1,46, 95% ДИ 1,33–1,61; $p < 0,001$).

Существуют данные, подтверждающие возможность взаимодействия ИПП с антиагрегантами, что ослабляет эффект последних и увеличивает риск ССС [51–53]. Например, в исследовании среди 418 пациентов с ИБС, получавших АСК, сопутствующее применение ИПП ассоциировалось со сниженным ответом тромбоцитов на ингибирующие эффекты АСК, о чем свидетельствуют повышенная остаточная агрегация тромбоцитов и активация тромбоцитов по сравнению с больными, не принимающими ИПП [51]. В случае применения клопидогрела отдельные ИПП могут оказывать конкурентное ингибирующее действие на уровне системы цитохрома P450, при этом уменьшая антиромбоцитарный эффект [54–56]. Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в активные метаболиты посредством изоферментной системы цитохрома P450 печени, преимущественно с помощью изофермента CYP2C19, с минимальным участием CYP3A4/5, CYP2B6 и CYP1A2/1 [52]. Метаболизм ИПП также происходит с участием цитохрома P450, лансопризол метаболизируется при помощи CYP3A4 и CYP2C19, омепразол и эзомепразол метаболизируются CYP2C19, CYP3A4, пантопризол метаболизируется CYP3A4 и CYP2C19 [53]. Рабепразол в основном метаболизируется неферментативно, и лишь небольшая часть метаболизиру-

ется СУР2С19 [53]. Таким образом, рабепразол оказывает меньшее конкурентное ингибирование клопидогрела, чем другие ИПП. Имеются данные [54], что у пациентов, получавших клопидогрел после успешной имплантации стентов с лекарственным покрытием, одновременное назначение ИПП ассоциируется с высокой реактивностью тромбоцитов и большей частотой неблагоприятных исходов в течение длительного периода наблюдения: после поправки на различия в исходных характеристиках применение ИПП независимо ассоциировалось с высокой смертностью (ОР 1,28, 95% ДИ 1,00–1,63; $p=0,051$), потребностью в проведении реваскуляризирующих вмешательств (ОР 1,27, 95% ДИ 1,09–1,49; $p=0,0027$) и повышенной реактивностью тромбоцитов (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,25–1,52; $p=0,0001$).

Длительное применение ИПП также ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, которая в свою очередь увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [57]. В частности, ИПП ингибируют закисление лизосом, нарушают белковый гомеостаз, уменьшают длину теломер и приводят к эндотелиальной дисфункции и старению эндотелиальных клеток [58]. ИПП также могут предотвращать эндотелиальную асимметричную деградацию диметиларгинина путем ингибирования фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы [59]. Избыток эндотелиального асимметричного диметиларгинина в свою очередь приводит к снижению продукции оксида азота и повышению уровня окислительного стресса [59]. Эти механизмы вызывают повышенную частоту ССС и смертность у пациентов с ИБС, а также повышенный риск почечной недостаточности и деменции [59, 60].

Другие побочные эффекты ИПП включают индукцию гипомагниемии, дефицит железа и витаминов D и K [61]. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что гипомагниемия может быть серьезным побочным эффектом терапии ИПП [62–65]. Современные данные свидетельствуют о том, что механизм этого побочного эффекта заключается в нарушении всасывания магния в кишечнике [66]. ИПП ингибируют общую, трансцеллюлярную и парацеллюлярную абсорбцию магния в двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишке, что приводит к дефициту магния в организме [61]. Дефицит магния имеет особое клиническое значение, так как может вызывать различные симптомы, начиная от неспецифических жалоб на слабость, утомляемость и тошноту и заканчивая потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как судороги, нарушения ритма сердца и вторичные электролитные нарушения [67–70]. В проведенном метаанализе сообщается, что применение ИПП в значительной степени взаимосвязано с гипомагниемией (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,33–2,19; $p<0,001$), а зарегистрированная распространенность гипомагниемии среди получающих ИПП составляет около 19%, при этом шанс возрастал в случае применения высоких доз препаратов (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,26–3,59; $p=0,05$) [71]. Необходимо отметить, что стратегией ведения пациентов с дефицитом магния, вызванным приемом ИПП, является отмена терапии препаратами ИПП [72], так как применения пероральных добавок магния часто недостаточно и они могут вызывать диспептические явления, включая диарею, тошноту и спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ при высоких концентрациях [73].

Еще одним побочным эффектом длительного применения ИПП является дефицит железа [57, 74]. ИПП повышает уровень pH в желудке, снижая секрецию желудочной кислоты, что уменьшает пищеварение белков и поглощение витаминов и минералов, включая железо [57]. Доказанным механизмом снижения уровня железа служит то, что ИПП способствуют повышению уровня системного регулятора метаболизма железа гепсидина, действие которого приводит к снижению уровня железа в плазме [57]. ИПП также приводят к ингибированию дуоденального ферропортина, под действием которого происходит всасывание железа из тонкого кишечника [57]. В свою очередь дефицит железа связан

с частотой острого ИМ и стабильной ИБС [75], что говорит о необходимости контроля уровня железа и назначения профилактических мер у пациентов, получающих ИПП.

Длительное применение ИПП приводит к воспалительным изменениям и атрофии кишечных ворсин, а также увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов в тонком кишечнике, что способствует снижению всасывания жирорастворимых витаминов, прежде всего D и K [76, 77]. Витамины D и K обладают значительным противовоспалительным действием, и было обнаружено, что коронарная кальцификация и концентрация циркулирующего витамина K имеют обратную корреляцию, т.е. чем ниже уровень витамина K, тем выше риск поражения коронаров [78–80]. Аналогичным образом дефицит витамина D ассоциируется с воспалением, высокими показателями кальциноза коронарных артерий, нарушением функции эндотелия и повышением жесткости сосудов [78–80]. Низкие уровни витамина D независимо взаимосвязаны с нарушением реперфузии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [81].

Таким образом, все изложенное демонстрирует, что длительное применение ИПП сопряжено с множеством побочных эффектов, которые могут приводить к увеличению ССС [75, 81] и требуют тщательного контроля. Кроме того, налицо и тот факт, что данные препараты нередко назначаются в условиях полиморбидности, сложным пациентам с множественными сопутствующими заболеваниями, а это в свою очередь может повышать риски нежелательных лекарственных реакций и неблагоприятного прогноза.

Возможности ребамипида в комплексной защите ЖКТ у пациентов, находящихся на АТТ

Помимо ИПП на сегодняшний день инновационным препаратом для защиты ЖКТ является ребамипид (препарат Ребагит, «Промед Прага ЦС», Чехия), который уже успел доказать свою эффективность у пациентов, получающих АТТ, в том числе АКТ [82–84]. В отличие от ИПП ребамипид обладает комплексными протективными эффектами на всем протяжении ЖКТ и на всех трех уровнях организации слизистой оболочки – презпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном [85]. Механизм действия ребамипида заключается в индукции синтеза простагландинов E2 (PGE2), нормализации качественного и количественного состава слизи в слизистой оболочке ЖКТ, восстановлении белков плотных контактов, благодаря чему препарат восстанавливает барьерную функцию эпителия ЖКТ и борется с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости [86], ускоряя регенерацию клеточных элементов. Препарат обладает множественными благоприятными плейотропными эффектами, оказывает цитопротективное действие, способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, способствует элиминации гидроксильных радикалов, подавляет активацию нейтрофилов, угнетает процессы воспаления в слизистой оболочке, регулирует активность апоптоз-ассоциированных генов [87]. В исследовании среди пациентов с неклапанной ФП, получающих дабигатран, ребамипид эффективно купировал симптомы диспепсии, ассоциированной с приемом ПАОК, и характеризовался отличным профилем безопасности [84].

Ребамипид обеспечивает защиту от НПВП-индуцированного повреждения ЖКТ и модулирует микробиоту тонкой кишки [88–90]. Здесь следует отметить, что ИПП, приводя к снижению секреции соляной кислоты, могут способствовать развитию синдрома повышенного бактериального роста в желудке и тонкой кишке, снижая количество полезных (прежде всего лактофильных) бактерий и вызывая в итоге дисбактериоз и повышенную проницаемость кишечника [91–93]. Это особенно важно учитывать

в случае комбинированной АТТ с добавлением АСК к ОАК, что является нередким случаем у пациентов с ФП.

Вызванное АСК повреждение ЖКТ может быть следствием комплекса факторов, таких как истощение тканевых простагландинов и повышение восприимчивости к повреждению слизистой оболочки кишечника [94]. В таких случаях снижение продукции соляной кислоты посредством ИПП не может существенно подавлять АСК-индуцированное желудочно-кишечное повреждение. Лечение должно быть направлено на улучшение кровотока в слизистой оболочке, уменьшение воспалительной инфильтрации и одновременное стимулирование выработки слизи. В экспериментальных исследованиях [95] ребамипид ингибировал инфильтрацию воспалительными клетками слизистой оболочки желудка и улучшал качественный и количественный состав желудочной слизи, а также симулировал кровоток и секрецию простагландинов в слизистой оболочке желудка. Следует отметить, что поскольку ребамипид не влияет на желудочную секрецию, он в отличие от ИПП не нарушает естественные механизмы неспецифической защиты ЖКТ от патогенов и не создает предпосылки для индукции синдрома повышенного бактериального роста [95].

В 2021 г. опубликован метаанализ, посвященный сравнению различных методов лечения АСК-индуцированного поражения ЖКТ [96]. В анализ включены 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 503 пациентов, для лечения которых применяли разные стратегии ГТ. Результаты исследования показали, что именно стратегия добавления ребамипида к ИПП (омепразолу) в значительной степени превосходила другие виды ГТ и ассоциировалась со статистически значимым снижением риска повреждений ЖКТ на фоне применения АС в сравнении с лансопразолом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,29), рабепразолом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,08), фамотидином (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,01), мизопростолом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,02), фосфатидилхолиновым комплексом (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,01) и плацебо (ОШ 0,00, 95% ДИ 0,00–0,01) [96].

Заключение

Таким образом, в условиях растущего числа пациентов, которым показано назначение ОАК (и в первую очередь ПОАК) и комбинированной АТТ, необходимо выявлять группы риска ЖКК и своевременно назначать препараты, обеспечивающие комплексную защиту ЖКТ на всем протяжении. При этом важно, чтобы подобная терапия обладала должным профилем безопасности с учетом сопутствующих заболеваний у пациентов. Согласно имеющимся данным Российских и международных исследований и актуальным междисциплинарным консенсусным документам ведущих отечественных экспертов-терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов всем данным требованиям отвечает ребамипид (препарат Ребагит, «Промед Прага ЦС», Чехия), который доказал свою эффективность у пациентов, получающих АТТ, и позволяет реализовать комплексную гастро- и энтеропroteкцию на всем протяжении ЖКТ и на всех трех структурных уровнях организации слизистой оболочки.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Bassand JP, Apeneteng PN, Atar D, et al. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol.* 2021;17(1):19-38.
- Dai H, Zhang Q, Much AA, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(6):574-82.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 (in Russian)].
- Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J (Basel).* 2016;4(1):5.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954-63.
- Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest.* 2017;152(1):81-91.
- Green L, Tan J, Morris JK, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica.* 2018;103(4):738-45.
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103(8):623-8.
- Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2383-93.
- Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ.* 2013;185(2):E121-7.
- Bouget J, Vignolo D, Yvetot Q, et al. Major gastrointestinal bleeding and antithrombotics: Characteristics and management. *World J Gastroenterol.* 2020;26(36):5463-73.
- Raymond J, Imbert L, Cousin T, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J Pers Med.* 2021;11(1):37.
- Thapa N, Shatzel J, Deloughery TG, et al. Direct oral anticoagulants in gastrointestinal malignancies: is the convenience worth the risk? *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):807-9.
- Desai J, Granger CB, Weitz JJ, et al. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):227-39.
- Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:325-42.
- Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc.* 2012;45(2):138-44.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386-99.
- White EM, Coons JC. Direct Oral Anticoagulant Use in Special Populations: Elderly, Obesity, and Renal Failure. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(4):27.
- Gunasekaran K, Rajasurya V, Devasahayam J, et al. A Review of the Incidence Diagnosis and Treatment of Spontaneous Hemorrhage in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants. *J Clin Med.* 2020;9(9):2984.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102-7.
- Padrini R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants in patients with renal failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):1-12.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76.
- Loبراico-Fernandez J, Baksh S, Nemes E. Elderly Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Drugs R D.* 2019;19(3):235-45.
- Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1014-22.e1.
- Schaefer JK, Erickson J, Li Y, et al. Adverse Events Associated With the Addition of Aspirin to Direct Oral Anticoagulant Therapy Without a Clear Indication. *JAMA Intern Med.* 2021;181(6):817-24.
- Penner LS, Gavan SP, Ashcroft DM, et al. Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism? *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(11):4789-811.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(1):50.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.

31. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S24-33.
32. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365(8):699-708.
33. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021;10:23-41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021;10:23-41 (in Russian)].
34. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И., и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Терапия*. 2022;8(10):152-61 [Ostroumova OD, Orlova IY, Kochetkov AI, et al. Structure of polymorbidities of the digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Therapy*. 2022;8(10):152-61 (in Russian)].
35. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (VUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300-32.
36. Barkun AN, Laine L, Leontiadis GI, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2020;172(8):573.
37. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221-30.
38. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48.
39. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD003244.
40. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955-60.
41. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24):2947-53.
42. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ*. 1996;312(7028):414-5.
43. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238-46.
44. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410-6.
45. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35.
46. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015735.
47. Simonov M, Abel EE, Skanderson M, et al. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):72-9.e21.
48. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707-15.
49. Hu W, Luo Y, Yang X. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors Increases Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease. *Int J Gen Med*. 2022;15:8685-91.
50. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011;342:d2690.
51. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2010;96(5):368-71.
52. Hu W, Tong J, Kuang X, et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9638.
53. Hagymási K, Müller K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):873-88.
54. Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ, et al. Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients: The ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):e001952.
55. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(5):337-46.
56. Lim IH, Lee SJ, Shin BS, Kang HG. Ilaprazole and Clopidogrel Resistance in Acute Stroke Patients. *Biomedicines*. 2022;10(6):1366.
57. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. 2020;318:86-91.
58. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, et al. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res*. 2016;118(12):e36-42.
59. Taneja G, Thanikachalam PV, Rajput SK. Dose and time-dependent toxicological impact of pantoprazole on vascular endothelium and renal tissue. *Toxicol Lett*. 2020;333:97-104.
60. Kamiya C, Odagiri K, Hakamata A, et al. Omeprazole suppresses endothelial calcium response and eNOS Ser1177 phosphorylation in porcine aortic endothelial cells. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5503-11.
61. Sukridechacin N, Kulwong P, Chamniansawat S, Thongon N. Effect of prolonged omeprazole administration on segmental intestinal Mg²⁺ absorption in male Sprague-Dawley rats. *World J Gastroenterol*. 2020;26(11):142-55.
62. Danziger J, William JH, Scott DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int*. 2013;83(4):692-9.
63. Douwes RM, Gomes-Neto AW, Schutten JC, et al. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesaemia in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2019;8(12):2162.
64. Kieboom BC, Kieffe-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):775-82.
65. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings T, Hardin JW. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia in a National Cohort of Veteran Patients with HIV. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:2325958218821652.
66. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022;235(4):e13846.
67. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl*. 1981;647:125-37.
68. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, et al. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(5):1067-72.
69. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. *J Clin Invest*. 1979;64(5):1238-44.
70. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(5):737-52.
71. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17788.
72. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):405-13.
73. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.
74. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821-29.e1.
75. Meng H, Wang Y, Ruan J, et al. Decreased Iron Ion Concentrations in the Peripheral Blood Correlate with Coronary Atherosclerosis. *Nutrients*. 2022;14(2):319.
76. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2706-19.
77. Scarpignato C, Bjarnason I. Drug-Induced Small Bowel Injury: a Challenging and Often Forgotten Clinical Condition. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(11):55.
78. Janus ES, Durieux JC, Hajjari J, et al. Inflammation-mediated vitamin K and vitamin D effects on vascular calcifications in people with HIV on active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2022;36(5):647-55.
79. Xu C, Cunqing Y, Chun G, et al. The relationship between serum vitamin K concentration and coronary artery calcification in middle-aged and elderly people. *Clin Chim Acta*. 2022;531:325-30.
80. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J*. 2014;167(3):283-91.
81. Verdoia M, Vigiore F, Boggio A, et al. Vitamin D deficiency is associated with impaired reperfusion in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Vascul Pharmacol*. 2021;140:106897.
82. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122330.
83. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerkinmitr R, et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1517-22.
84. Yamashita T, Watanabe E, Ikeda T, et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2014;30(6):478-84.
85. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Роль нарушений структуры кишечного барьера в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и возможности ребамипида в их коррекции. *Фарматека*. 2020;3:29-41 [Ostroumova OD, Kochetkov AI. The role of the disturbances in the intestinal barrier structure in relation to cardiovascular diseases pathogenesis and rebamipid potential in their correction. *Farmateka*. 2020;3:29-41 (in Russian)].
86. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)].
87. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70.
88. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245995.
89. Lee MY, Lee S, Heo KN, et al. Rebamipide as a Potential Alternative Gastroprotective Agent to Proton Pump Inhibitor in Elderly Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users without Risk Factors. *Int J Gen Med*. 2022;15:2835-45.
90. Imai T, Hazama K, Kosuge Y, et al. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Sci Rep*. 2022;12(1):2631.
91. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1172-8.
92. Tsujimoto H, Hirata Y, Ueda Y, et al. Effect of a proton-pump inhibitor on intestinal microbiota in patients taking low-dose aspirin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(11):1639-48.
93. Takashima S, Tanaka F, Kawaguchi Y, et al. Proton pump inhibitors enhance intestinal permeability via dysbiosis of gut microbiota under stressed conditions in mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(7):e13841.
94. Zhu B, Zhang W, Lu Y, et al. Network pharmacology-based identification of protective mechanism of Panax Notoginseng Saponins on aspirin induced gastrointestinal injury. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:159-66.
95. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl. 1:53-51.
96. Zhang WT, Wang MR, Hua GD, et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:730681.

**Статья поступила в редакцию /
The article received: 15.05.2023**
**Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.05.2023**



OMNIDOCTOR.RU